

237.

NOWE KOMPLEKSOWE SPOJRZENIE NA WARTOŚĆ PROGNOSTYCZNĄ RECEPTORÓW ESTROGENÓW (ER), PROGESTERONU (PR) I CZYNNIKA WZROSTU NABŁONKÓW (EGFR) ZAWARTYCH W TKANKACH PIERWOTNEGO RAKA PIERSI

Skasko E., Paszko Z., Mazur S.

Centrum Onkologii w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Obecność lub brak ER, PR i EGFR w pierwotnym raku piersi odzwierciedla aktualny stan receptorowy tego nowotworu. Celem naszej pracy było określenie zależności między stanem receptorowym pierwotnych raków piersi a przeżyciem chorych kobiet. Receptory w nowotworze oznaczono metodami radiokompetywnymi. Bezobjawowy pooperacyjny okres przeżycia chorych (DFS) i całkowite przeżycie chorych (OS) oceniono wielowariantową analizą proporcjonalnego hazardu wg Cox'a. Analizowano 8 możliwych wariantów jednoczesnej obecności lub braku ER, PR i EGFR w nowotworze oraz wybrane kliniczno-morfologiczne parametry chorych takie jak wiek, wielkość guza i stan węzłów chłonnych. Wykazano, że 4 grupy chorych o następującym stanie receptorowym: ER+PR+EGFR+; ER+PR+EGFR-; ER-PR+EGFR- i ER-PR-EGFR- miały lepsze parametry przeżycia dla DFS i OS. Względne ryzyka nawrotu choroby lub śmierci wymienionych grup chorych mieściły się w granicach 0,45 – 1,16. Natomiast chore ze stanami receptorowymi: ER+PR-EGFR-, ER-PR-EGFR+ i ER+PR-EGFR+ miały bardziej agresywny przebieg choroby. Względne ryzyka nawrotu choroby lub śmierci mieściły się w granicach 1,46 – 3,95. Wykazaliśmy, że zarówno DFS jak i OS chorych na raka piersi zależą od określonego stanu receptorowego w pierwotnym guzie. Mniej agresywny przebieg choroby wydaje się być zależny głównie od obecności PR w guzie. Obecność samego EGFR lub jego współistnienie z ER lub wyłączna obecność ER w guzie wiążą się z gorszymi parametrami przeżycia. Średnie

względne ryzyka nawrotu choroby mieściły się w przedziale: 2,14 – 3,31. Natomiast ryzyka śmierci znajdowały się w przedziale: 2,32 – 3,95. Obecność EGFR w tkance raka piersi nie zawsze jest negatywnym czynnikiem prognostycznym. Łączna obecność EGFR, ER i PR wiązała się z najlepszymi parametrami przeżycia (RR = 0,45 dla DFS i RR = 0,22 dla OS). Ponadto wykazano, że wielkość guza, stan węzłów chłonnych i wiek chorych są niezależnymi wskaźnikami prognostycznymi dla DFS i OS chorych.

238.

EKSPRESJA BIAŁKA P16 INK4A W ZMIANACH ŚRÓDNABŁONKOWYCH SZYJKI MACICY

Skomra D., Semczuk A., Korobowicz E.

Katedra i Zakład Patomorfologii Klinicznej AM
Lublin, II Klinika Ginekologii Operacyjnej AM
Lublin

Białko p16INK4a, inhibitor kinaz cyklicznych pełni istotną rolę w kontroli cyklu komórkowego (pomiędzy fazami G1 i S), za pośrednictwem białka pRB. W procesie karcinogenezy szyjki macicy kontrola cyklu komórkowego jest zaburzona przez onkogeny HPV (m.in. E7), które poprzez interakcję z pRB i uwalnianie E2F prowadzą do nadmiernej ekspresji p16INK4a. Celem pracy była ocena ekspresji białka p16INK4a w rozmazach cytologicznych i wycinkach z tarczy części pochwowej szyjki macicy u kobiet ze zmianami śródnabłonkowymi nabłonka płaskiego (SIL). Ocenie cytologicznej i immunocytochemicznej poddano rozmazy z szyjki macicy od 44 kobiet w wieku od 28-60 (śr 48) lat. Rozmazy te reprezentowały różne kategorie wg klasyfikacji Bethesda. W następnej kolejności od kobiet tych pobrano wycinki z tarczy części pochwowej szyjki macicy. Ekspresję białka p16INK4a oceniano przy użyciu przeciwciała p16INK4a, clone E6H4 firmy DAKO. Kontrolę dodatnią stanowiły wycinki z tarczy części pochwowej szyjki macicy z rakiem przedinwazyjnym szyjki macicy wykazujące intensywny dodatni odczyn immunocytochemiczny z przeciwciałem p16INK4a, kontrolę ujemną wykonano po-

mijając przeciwciała pierwotne. W 20 przypadkach, w których nie stwierdzono nieprawidłowych komórek nabłonka płaskiego odczyn z p16INK4a był ujemny. Dodatkowo odczyny immunocytochemiczne wykazano natomiast 21 z 24 przypadków ze zmianami śródnabłonkowymi (SIL) nabłonka płaskiego ($p < 0,001$): w 7 z 10 przypadków, w których stwierdzono zmiany o charakterze LSIL oraz we wszystkich 14 przypadkach HSIL.

Wniosek: Białko p16INK4a może być markerem śródnabłonkowych zmian nabłonka płaskiego (SIL) szyjki macicy.

239.

OCENA EFEKTU PRZECIWNOWOTWOROWEGO GENETYCZNIE MODYFIKOWANEJ SZCZEPIONKI KOMÓRKOWEJ W MYSIM MODELU RAKA NERKI

Wysocki PJ, Kowalczyk DW, Grabarczyk P, Mackiewicz-Wysocka M, Dams-Kozłowska H, ¹Rose-John S, Mackiewicz A.

Zakład Immunologii Nowotworów AMiKM, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu; ¹Dept. of Biochemistry, University of Kiel, Germany

Cel: Genetycznie modyfikowane szczepionki komórkowe (GMTV) mają za zadanie indukcję efektywnej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Postanowiliśmy ocenić efekt protekcyjny dwóch różnych GMTV w mysim modelu raka jasnokomórkowego nerki, oraz rolę komórek dendrytycznych w fazie indukcji przeciwnowotworowej odpowiedzi komórkowej.

Metody: Przy wykorzystaniu wektorów retrowirusowych DCCMV-IRES-Neo-H-6 oraz DCCMV-IRES-Neo-IL-6 wprowadzono do komórek mysiego raka jasnokomórkowego (RenCa) skonstruowano dwa rodzaje GMTV: (i) Komórki RenCa wykazujące ekspresję genu Interleukiny-6, (ii) komórki RenCa wykazujące ekspresję genu Hyper-Interleukiny-6 (sztuczna cytokina będąca białkiem fuzyjnym składającym się z IL-6 powiązanej sztucznym linkerem z agonistycznym rozpuszczalnym receptorem) W celu oceny efektu protekcyjnego GMTV, myszy Balb/c w wieku

8-12 tygodni (8 osobników w jednej grupie eksperymentalnej) immunizowano podając podskórnie w lewe udo, 1×10^6 naświetlonych (80Gy) komórek (RenCa w/t, RenCa-IL-6, RenCa-H6). Po 14 dniach myszom podawano podskórnie w prawe udo wyjściowe komórki RenCa w/t w ilości 5×10^5 . Następnie oceniano dynamikę pojawiania się guzów oraz kinetykę ich wzrostu. W celu oceny mechanizmów indukcji odpowiedzi immunologicznej postanowiono ocenić in situ wpływ poszczególnych rodzajów GMTV na komórki dendrytyczne. Myszy Balb/c otrzymywały w okolicy śródbrzusza, podskórnie 2×10^6 napromienionych (80Gy) komórek RenCa w/t, RenCa-IL-6, RenCa H-6 zawieszonych w Matrigelu™. Po 7 dniach przy pomocy cytometru przepływowego analizowano komórki naciekające Matrigel.

Wyniki i podsumowanie: Immunizacja myszy komórkami RenCa-H6 okazała się najbardziej efektywna w porównaniu do komórek RenCa w/t i RenCa-IL-6. Jakkolwiek nie przeciwdziałała wzrostowi guzów. Aktywowane komórki DC naciekały najsilniej komórki RenCa-H6. Efekt protekcyjny wyraźnie korelował z ilością aktywowanych komórek DC naciekających miejsce podania GMTV. Intensywna infiltracja miejsca podania GMTV przez komórki DC o wysokim poziomie aktywacji wskazuje na silną rolę Hyper-Interleukiny-6 w procesie indukcji funkcjonalnej przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej.

240.

MYSI MODEL MAŁOPŁYTKOWOŚCI INDUKOWANEJ CHEMIOTERAPIĄ

Wysocki P.J., Karczewska-Dzionk A., Mackiewicz A.

Zakład Immunologii Nowotworów Akademii Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Wstęp: Supresja układu krwiotwórczego jest jednym z najpoważniejszych efektów ubocznych różnych strategii chemioterapii. W wielu przypadkach nasilenie działań niepożądanych uniemożliwia osiągnięcie odpowiedniego stężenia leku, a w konsekwencji, skuteczną i całkowitą eliminację